



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication: 0 408 442 A1

⑫ DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt: 90401983.3

⑮ Int. Cl. 5: C07D 239/48, A61K 7/06

⑯ Date de dépôt: 10.07.90

⑭ Priorité: 12.07.89 EP 89402002
31.01.90 FR 9001148

⑯ Date de publication de la demande:
16.01.91 Bulletin 91/03

⑯ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL SE

⑰ Demandeur: L'OREAL
14, Rue Royale
F-75008 Paris(FR)

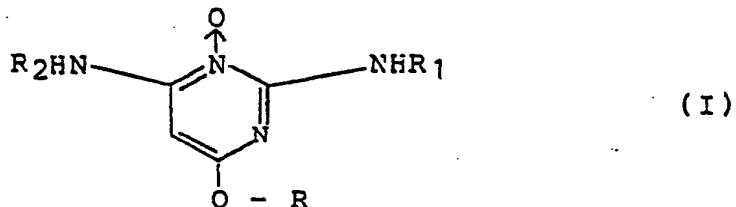
⑯ Inventeur: Tuloup, Rémy
F-35190 Miniac-sous-Bécherel(FR)
Inventeur: Junino, Alex

16 rue Docteur Bergonié
F-93180 Livry-Gargan(FR)
Inventeur: Hocquaux, Michel
70, rue du Rendez-Vous
F-75012 Paris(FR)
Inventeur: Dumats, Jacqueline
13, avenue A.Croizat
F-93420 Villepinte(FR)
Inventeur: Gaetani, Quintino
64 avenue Hoche
F-93270 Sevran(FR)

⑯ Mandataire: Casalonga, Alain et al
BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE
Morassistrasse 8
D-8000 München 5(DE)

⑯ Dérivés de pyrimidine oxyde-3 halogénés, leur utilisation pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux et pour stimuler leur repousse.

⑯ L'invention est relative à des composés de formule :



dans laquelle :

R₁ et R₂ désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou bien un groupement carbamoyle de formule :



avec R'3 désignant hydrogène ou R3;

un groupement alcooxycarbonyle de formule :



ou un groupement acyle de formule :



dans lesquels R_3 désigne un radical alkyle, alcényle, cycloalkyle ; R_3 peut également désigner un radical aryle ou aralkyle;

R désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié en $\text{C}_1\text{-C}_6$, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, et à leur utilisation pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux et pour stimuler leur repousse.

NOUVEAUX DÉRIVÉS DE PYRIMIDINE OXYDE-3 HALOGÉNÉS, LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION DE LA CHUTE DES CHEVEUX ET POUR STIMULER LEUR REPOUSSE.

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de pyrimidine oxyde-3 halogénés, à la préparation de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques destinées notamment à être utilisées en application topique dans le traitement et la prévention de la chute des cheveux et pour stimuler leur repousse.

5 On connaît déjà dans l'état de la technique le pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 ou "Minoxidil" pour son utilisation dans le traitement de la chute des cheveux, de la pelade, de la dermatite desquamante, de l'alopecie, etc.

La demanderesse vient de découvrir de nouveaux produits dérivés de la pyrimidine oxyde-3, substitués en position 6 par un groupement haloalcoxy.

10 Elle a découvert que ces produits étaient particulièrement efficaces pour le traitement de la repousse des cheveux et en particulier pour induire et stimuler la croissance des cheveux et freiner leur chute et qu'ils pouvaient notamment être utilisés dans le traitement des maladies du cuir chevelu, telles que la pelade, la dermatite desquamante ou encore l'alopecie.

15 Un autre avantage de ces composés est leur solubilité remarquable dans des milieux utilisés pour l'application topique.

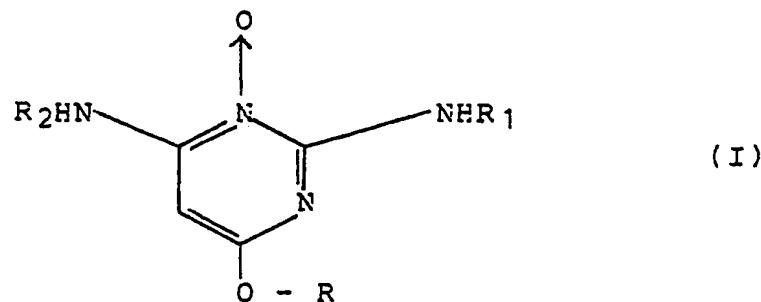
L'invention a donc pour objet de nouveaux dérivés de pyrimidine oxyde-3 substitués en position 6 par un groupement haloalcoxy.

Un autre objet de l'invention est constitué par leur procédé de préparation.

20 L'invention concerne également des compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques permettant la mise en œuvre de ces composés.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

Les composés conformes à l'invention sont essentiellement caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule :

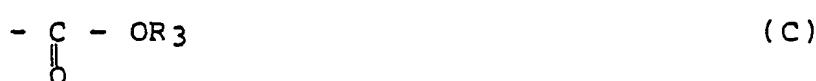


dans laquelle :

R₁ et R₂ désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement carbamoyle de formule :



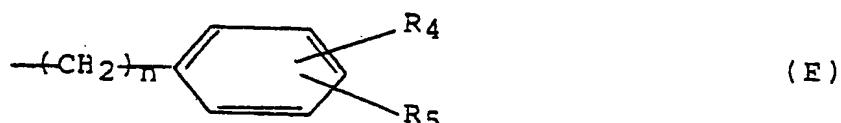
avec R'3 désignant hydrogène ou R₃ ;
un groupement alcoxycarbonyle de formule :



ou un groupement acyle de formule :



10 dans lesquels R_3 désigne un radical alkyle linéaire ou ramifié en C_1-C_{18} , un groupement alcényle en C_2-C_{18} , un groupement cycloalkyle en C_5-C_8 ; R_3 peut également désigner un radical aryle ou aralkyle répondant à la formule :



dans laquelle :

n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 4:

20 R₄ et/ou R₅, indépendamment l'un de l'autre, désignent hydrogène, un groupement alkyle inférieur en C₁-C₆, un groupement hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆:

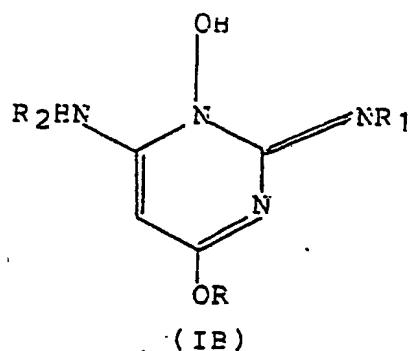
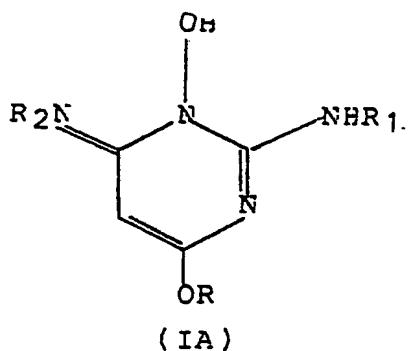
R désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₆, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène; ainsi que leurs sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

25 Les composés particulièrement préférés sont ceux dans lesquels les atomes d'halogène désignent fluor ou chlore; le groupement alkyle en C₁-C₆ représenté par R, désigne notamment un groupement mono- ou polyhalo méthyle, -éthyle ou -propyle; R₁ et R₂ désignant de préférence hydrogène.

Les groupements R plus particulièrement préférés sont choisis parmi les groupements $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$.

Les composés plus particulièrement préférés de l'invention sont constitués par le diamino-2,4(trifluoro-2 éthyoxy)-6 pyrimidine oxyde-3 et le diamino-2,4(tetrafluoro-2,2,3,3 propyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3.

30 Les composés conformes à l'invention peuvent également exister sous la forme tautomère, répondant aux formules (IA) et (IB) suivantes :



Ces formes tautomères (I), (IA), et (IB) peuvent être présentes dans des proportions variables et l'une peut être prépondérante par rapport aux autres.

50 Les composés conformes à l'invention pour lesquels R_1 et R_2 désignent hydrogène sont préparés en partant du diamino-2,4(dichloro-2,4 phénoxy)-6 pyrimidine oxyde-3 ou du diamino-2,4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 que l'on fait réagir avec un alcoolate de formule RO^eY^e où R a la signification indiquée ci-dessus et Y est un cation alcalin tel que le sodium, le potassium, le lithium.

Les composés pour lesquels R₁ et R₂ sont des groupements carbamoyle, alcoxycarbonyle ou acyle, sont obtenus à partir des dérivés diamino-2,4 haloalcoxy-6 pyrimidine oxyde-3 correspondants dont la préparation est décrite ci-après.

55 L'obtention de dérivés pour lesquels R_1 et R_2 sont des groupements carbamoyle, est généralement réalisée en faisant réagir un chlorure de carbamoyle sur le dérivé diamino-2,4 haloalcoxy-6 pyrimidine oxyde-3 correspondant dans un solvant polaire, tel que le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 0 et 100 °C et plus particulièrement entre 20 et 70 °C.

5 L'obtention de dérivés pour lesquels R₁ et R₂ sont des groupements alcoxycarbonyle, est généralement réalisée par l'action d'un excès d'ester chloroformique sur le dérivé diamino-2,4 haloalcoxy-6 pyrimidine oxyde-3 correspondant en opérant dans un solvant polaire aprotique, tel que le dichlorométhane en présence d'une amine tertiaire, telle que la triéthylamine ou la pyridine, à une température comprise entre 0 et 50 °C.

10 L'obtention de dérivés pour lesquels R₁ et R₂ sont des groupements acyle, est généralement réalisée en faisant réagir un chlorure d'acide ou un anhydride sur le dérivé diamino-2,4 haloalcoxy-6 pyrimidine oxyde-3 correspondant dans un solvant polaire aprotique comme le dichlorométhane, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la pyridine, à une température comprise entre 0 et 50 °C.

15 10 A partir des composés de formule (I), on peut préparer leurs sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, tels que les sels des acides sulfurique, chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, acétique, benzoïque, salicylique, glycollique, succinique, nicotinique, tartrique, maléique, pamoïque, méthane sulfonique, picrique, lactique, et.

15 15 Les composés conformes à l'invention peuvent être utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, notamment dans les applications topiques, et plus particulièrement dans le traitement ou la prévention de la chute des cheveux, et plus particulièrement de la pelade, de l'alopecie, ainsi que des dermatites desquamantes.

20 20 Ces compositions sont essentiellement caractérisées par le fait qu'elles contiennent dans un milieu physiologiquement acceptable, approprié pour une application topique, au moins un composé répondant à la formule (I) ou un de ses sels.

Ces compositions peuvent comporter à titre de milieu physiologiquement acceptable, tout milieu approprié pour l'application topique, soit en cosmétique, soit en pharmacie, et qui soit compatible avec la substance active.

25 25 Les composés conformes à l'invention peuvent se trouver dans ce milieu, soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé, notamment sous forme micronisée.

Les compositions destinées à être utilisées en pharmacie se présentent sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou d'émulsion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension. Elles peuvent être, soit anhydres, soit aqueuses, selon l'indication clinique.

30 30 Les composés sont présents dans ces compositions pharmaceutiques à des concentrations comprises entre 0,1 et 20% en poids, et en particulier comprises entre 0,2 et 10% en poids.

Les compositions cosmétiques sont notamment destinées à être utilisées sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et contiennent, dans un support physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels.

35 35 La concentration des composés de formule (I) dans ces compositions est, de préférence, comprise entre 0,01 et 15% en poids et en particulier entre 0,05 et 10% en poids.

Les compositions conformes à l'invention peuvent contenir différents additifs habituellement utilisés en cosmétique ou en pharmacie et en particulier des substances actives, telles que des agents hydratants comme la thiamorpholine et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine et leurs dérivés; la thioxolone.

40 40 Les composés conformes à l'invention peuvent être associés à des composés améliorant encore leur activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, tels que plus particulièrement les composés suivants :

- les esters d'acide nicotinique, dont plus particulièrement les nicotinates d'alkyle en C₁-C₆ et notamment le nicotinate de méthyle;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens bien connus dans l'état de la technique et en particulier l'hydrocortisone, ses sels et ses dérivés, l'acide niflumique, etc;
- les rétinoïdes et plus particulièrement l'acide t-trans rétinoïque appelé encore trétinoïne, l'isotrétinoïne, le rétinol ou vitamine A et ses dérivés, tels que l'acétate, le palmitate ou le propionate, le motrétinide, l'étrétinate, le t-trans rétinoate de zinc;
- les agents antibactériens choisis plus particulièrement parmi les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines et notamment l'érythromycine;
- les agents antagonistes de calcium, tels que plus particulièrement la cinnarizine et le diltiazem;
- des hormones, telles que l'estriol ou des analogues ou la thyroxine et ses sels;
- des agents antiandrogènes, tels que l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol;
- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde.

On peut également associer avec les composés de l'invention, éventuellement en mélange avec les autres, des composés tels que le diazoxyde correspondant au méthyl-3 chloro-7 2H benzothiadiazine 1,2,4-

dioxyde-1,1; la spiroxasone ou 7-(acéthylthio)-4',5'-dihydrospiro [androst 4-ène-17,2'-(3'H)furan]-3 one; des phospholipides, tels que la lécithine; les acides linoléique et linolénique; l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français 2 581 542, et plus particulièrement les dérivés d'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoyle ayant 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique; des acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants; l'anthraline ou le trihydroxy-1,8,9 anthracène, les caroténoïdes, acides eicosatétraynoïque et eicosatriynoïque, leurs esters et amides.

Les composés conformes à l'invention peuvent également être associés à des agents tensio-actifs dont plus particulièrement ceux choisis parmi les agents tensio-actifs non ioniques et amphotères.

10 Parmi les tensio-actifs non ioniques, on citera notamment les polyhydroxypropyléthers décrits dans les brevets français n° 1 477 048; 2 091 516; 2 169 787; 2 328 763; 2 574 786; les alkyl(C₈-C₉) phénols oxyéthylénés comportant de 1 à 100 moles d'oxyde d'éthylène et de préférence 5 à 35 moles d'oxyde d'éthylène; les alkylpolyglycosides de formule :



15 dans laquelle n varie de 8 à 15 inclus et x de 1 à 10 inclus.

Parmi les agents tensio-actifs amphotères, on citera plus particulièrement les amphocarboxyglycinates et les amphocarboxypropionates définis dans le dictionnaire CTFA, 3ème édition, 1982, et vendus, notamment, sous la dénomination MIRANOL® par la Société MIRANOL.

20 Les composés, selon l'invention, peuvent également être introduits dans des supports qui améliorent encore l'activité au niveau de la repousse, en présentant à la fois des propriétés avantageuses sur le plan cosmétique, telles que des mélanges volatils ternaires d'alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol (alkyle et alkylène de préférence en C₁ à C₄), d'alcool éthylique et d'eau, le solvant glycolique désignant plus particulièrement le monoéthyléther de l'éthylène glycol, le monométhyléther du propylèneglycol, le monoéthylether du diéthylèneglycol.

25 Les composés conformes à l'invention peuvent également être introduits dans des supports gélifiés ou épaissis, tels que des supports essentiellement aqueux gélifiés par des hétérobiopolysaccharides, tels que la gomme de xanthane ou les dérivés de cellulose, des supports hydroalcooliques gélifiés par des polyhydroxy éthylacrylate ou méthacrylate ou des supports essentiellement aqueux épaissis, en particulier par des acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel, tel que les Carbopol vendus par la 30 Société GOODRICH.

Ces compositions peuvent également contenir des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVE, des agents antioxydants tels que l'α-tocophérol, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène.

35 Le milieu physiologiquement acceptable peut également être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants, les solvants étant choisis parmi les solvants organiques acceptables sur le plan cosmétique ou pharmaceutique et choisis plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, comme l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool tertiobutylique, les alkylèneglycols, les alkyléthers d'alkylèneglycol et de dialkylèneglycol, tels que le monoéthyléther d'éthylèneglycol, le monométhyléther de propylèneglycol, le monoéthyléther de diéthylèneglycol. Les solvants, lorsqu'ils sont présents, le sont dans des proportions comprises entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

40 Les milieux physiologiquement acceptables peuvent également être épaissis à l'aide d'agents épaississants habituellement utilisés en cosmétique ou pharmacie, et on peut plus particulièrement citer les hétérobiopolysaccharides tels que la gomme de xanthane, les scléroglucanes, les dérivés de cellulose comme les éthers de cellulose, les polymères acryliques, réticulés ou non.

45 Les épaississants sont présents de préférence dans des proportions comprises entre 0,1 et 5% en poids et en particulier entre 0,4 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, consistant à leur appliquer au moins une composition telle que définie ci-dessus, en vue 50 d'améliorer l'esthétique de la chevelure.

Un autre objet de l'invention est constitué par l'utilisation de la composition définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament ayant pour effet d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux et de freiner leur chute.

55 Le traitement consiste principalement à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu d'un individu, la composition telle que définie ci-dessus.

Le mode d'application préféré consiste à appliquer 1 à 2 g de la composition sur la zone alopécique, à une fréquence de une à deux applications par jour, pendant 1 à 7 jours par semaine et ceci pendant une durée de 1 à 6 mois.

Les compositions peuvent notamment être utilisées dans le traitement de la pelade, de la chute des cheveux, de la dermatite desquamante.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

5

EXEMPLE DE PREPARATION 1

10

Diamino-2,4(tétrafluoro-2,2,3,3 propyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3.

2 g de sodium sont introduits dans 100 g de tétrafluoro-2,2,3,3 propanol à 40 °C. Après addition de 10 g de diamino-2,4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3, le mélange réactionnel est maintenu 32 heures à 90 °C.

15 Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C puis filtré afin d'éliminer un insoluble. Le résidu d'évaporation à sec du filtrat est repris par 100 cm³ d'hexane. On élimine un insoluble par filtration. Le produit attendu est obtenu après évaporation à sec du filtrat. Après recristallisation, on obtient 11 g d'une poudre blanche, fondant à 148 °C.

20

| Analyse élémentaire pour C ₇ H ₈ F ₄ N ₄ O ₂ | | | | |
|---|-------|------|-------|-------|
| | C | H | N | F |
| Calculé | 32,82 | 3,15 | 21,87 | 29,67 |
| Trouvé | 32,65 | 3,24 | 21,80 | 29,60 |

25

Le spectre ¹H RMN est conforme à la structure attendue.

30

EXEMPLE DE PREPARATION 2

35

Diamino-2,4(trifluoro-2 éthyoxy)-6 pyrimidine oxyde-3.

3 g de sodium sont introduits dans 50 ml de trifluoroéthanol à 40 °C. Après addition de 10 g de diamino-2,4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3, le mélange réactionnel est maintenu 20 heures à 85 °C.

40 Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C puis filtré afin d'éliminer un insoluble. Le résidu d'évaporation à sec du filtrat est repris par du dichlorométhane puis par de l'hexane afin d'éliminer le trifluoroéthanol n'ayant pas réagi. Le produit attendu sous forme de poudre blanche est recristallisé à chaud de l'acetonitrile. On obtient 4,2 g. Il fond à 205 °C.

45

| Analyse élémentaire pour C ₆ H ₇ F ₃ N ₄ O ₂ | | | | |
|---|-------|------|-------|-------|
| | C | H | N | F |
| Calculé | 32,15 | 3,15 | 25,00 | 25,43 |
| Trouvé | 31,63 | 2,97 | 24,67 | 25,08 |

50

Le spectre ¹H RMN est conforme à la structure attendue.

55

EXEMPLE DE PREPARATION 3

Diacétamido-2,4 (trifluoro-2',2',2' éthoxy)-6 pyrimidine N-oxyde-3.

Dans un tricol de 250 ml saturé en atmosphère d'argon, sont placés 90 ml de dichlorométhane, 11,1 g de triéthylamine et 6 g de diamino-2,4(trifluoro-2',2',2' éthoxy)-6 pyrimidine N-oxyde-3. On additionne goutte à goutte au mélange refroidi entre 0 et 5 °C, 8,65 g de chlorure d'acétyle.

Après 8 heures 30 minutes de réaction, on lave le milieu réactionnel par :

- 2 x 40 ml d'eau
- 60 ml d'une solution Na_2CO_3 à 1%
- 2 x 40 ml d'eau.

On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 . Après filtration du Na_2SO_4 , le filtrat est concentré au tiers de solvant. On précipite le produit par addition de 250 ml d'hexane. Ce dernier est recristallisé dans un mélange hexane-acétone 1/2.

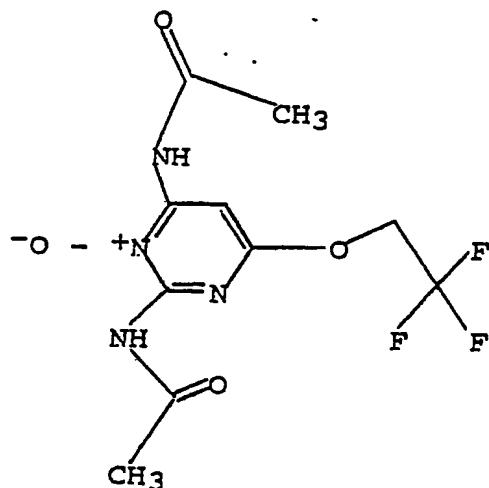
On obtient 2,25 g de diacétamido-2,4(trifluoro-2',2',2' éthoxy)-6 pyrimidine N-oxyde-3.

Rendement = 27%.

P.F. = 183-185 °C.

| Analyse élémentaire pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$; | | | | |
|---|-------|------|-------|-------|
| | C | H | N | F |
| Calculé | 38,97 | 3,60 | 18,18 | 18,49 |
| Trouvé | 39,55 | 3,66 | 18,11 | 18,05 |

25



Les spectres de masse ^1H RMN sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE DE PREPARATION 4Diméthoxycarbonylamino-2,4(trifluoro-2',2',2' éthoxy)-6 pyrimidine N-oxyde-3.

Dans un tricol de 250 ml saturé en atmosphère d'argon, sont placés 60 ml de dichlorométhane, 16,7 g de triéthylamine et 6 g de diamino-2,4(trifluoro-2',2',2' éthoxy)-6 pyrimidine N-oxyde-3. On additionne à ce mélange 15,6 g de chloroformiate de méthyle goutte à goutte entre 0 et 5 °C.

Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé avec :

- 4 x 20 ml d'une solution HCl à 1%
- 3 x 20 ml d'eau (jusqu'à neutralité de la phase aqueuse).

La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et le solvant est évaporé sous vide. Le brut recueilli est repris dans 50 ml d'éther éthylique et filtré. Après évaporation du filtrat, on obtient un liquide visqueux qui est porté au reflux dans 80 ml de méthanol. Il se forme un précipité que l'on filtre à chaud et que l'on séche sous vide et sur P_2O_5 pendant 12 heures.

On recueille ainsi 5,4 g de diméthoxycarbonyl amino-2,4(trifluoro-2',2',2'éthoxy)-6 pyrimidine N-oxyde-

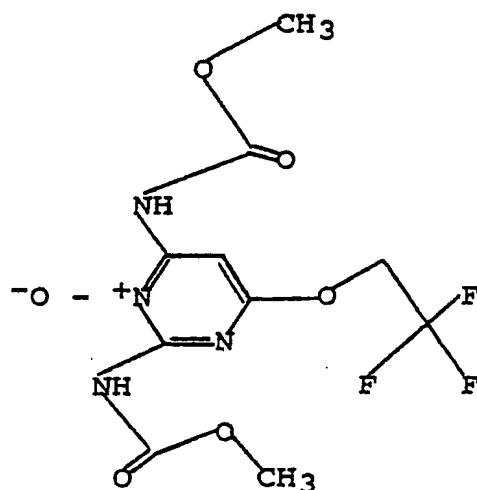
3.

Rendement = 59%.

10 P.F. = 184-185 °C.

| Analyse élémentaire pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$; M = 340,2 g. | | | | |
|---|-------|------|-------|-------|
| | C | H | N | F |
| Calculé | 35,30 | 3,26 | 16,47 | 16,75 |
| Trouvé | 35,36 | 3,21 | 16,27 | 16,78 |

20



40

Les spectres de masse ^1H RMN sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE DE COMPOSITION 1

45

On prépare la composition suivante :

| | |
|---|-------------|
| - Diamino-2,4(tétrafluoro-2,2,3,3 propyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 | 6,0 g |
| - Mélange éthanol absolu/propylène glycol (95/5) | qsp 100,0 g |

55

EXEMPLE DE COMPOSITION 2

On prépare la composition suivante :

| | |
|--|-------------|
| - Diamino-2,4(trifluoro-2 éthyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 | 10,0 g |
| - Propyléneglycol | 20,0 g |
| - Ethanol | 50,0 g |
| - Eau | qsp 100,0 g |

5

10 Ces deux compositions se présentent sous forme de lotion.

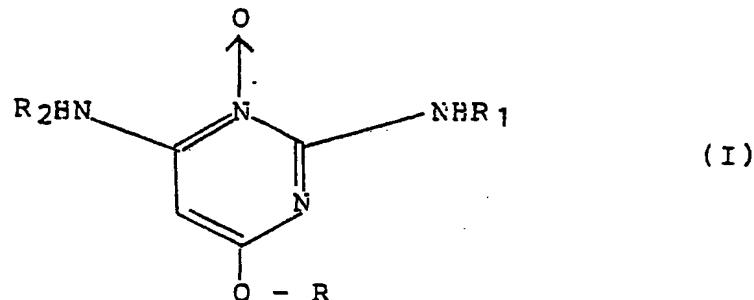
1 à 2 g de cette composition sont appliqués sur les zones alopeciques du cuir chevelu, éventuellement accompagné d'un massage pour favoriser la pénétration, à raison de une à deux applications par jour, pendant 3 mois de traitement.

15 On prépare de la même façon des compositions sous forme de lotion conformes à l'exemple 1, en remplaçant le dérivé de pyrimidine oxyde-3 par respectivement les composés des exemples de préparation 3 et 4.

Revendications

20

1. Composé caractérisé par le fait qu'il répond à la formule :



35 dans laquelle :

R₁ et R₂ désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou bien un groupement carbamoyle de formule :

40



45

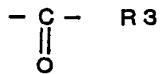
avec R'3 désignant hydrogène ou R₃; un groupement alcoxycarbonyle de formule :

50



ou un groupement acyle de formule :

55

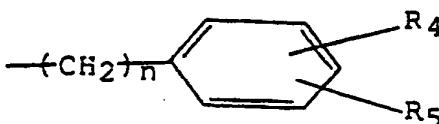


(D)

5

dans lesquels R_3 désigne un radical alkyle linéaire ou ramifié en $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, un groupement alcényle en $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, un groupement cycloalkyle en $\text{C}_5\text{-C}_8$; R_3 peut également désigner un radical aryle ou aralkyle répondant à la formule :

10



(E)

15

dans laquelle :

n est compris entre 0 et 4;

R_4 et/ou R_5 , indépendamment l'un de l'autre, désignent hydrogène, un groupement alkyle inférieur en $\text{C}_1\text{-C}_6$, un groupement hydroxyle, alcoxy ou un atome d'halogène, l'un au moins des radicaux R_1 ou R_2 étant différent d'hydrogène;

R désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié en $\text{C}_1\text{-C}_6$, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical R est un groupement mono- ou polyhalométhyle, -éthyle ou propyle, et le ou les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor et le chlore.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il s'agit du diamino-2,4(trifluoro-2-éthoxy)-6 pyrimidine oxyde-3, du diamino-2,4(tétrafluoro-2,2,3,3 propyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3.

4. Composition destinée à être utilisée en application topique, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbiber, de solution, d'émulsion, d'émulsion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension anhydre ou aqueuse, en vue de son application pharmaceutique et qu'elle contient au moins un composé de formule (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

6. Composition selon la revendication 4 ou 5, caractérisée par le fait que les composés de formule (I) sont présents à des concentrations comprises entre 0,1 et 20% en poids par rapport au poids total de la composition et en particulier entre 0,2 et 10% en poids.

7. Composition destinée à être utilisée en cosmétique, telle que définie dans la revendication 4, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et qu'elle contient, dans un support acceptable sur le plan cosmétique, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, à une concentration comprise entre 0,01 et 15% en poids.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 7, caractérisée par le fait qu'elle contient, en plus des agents hydratants, des agents antiséborrhéiques.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 8, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents supplémentaires améliorant l'activité au niveau de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'agents supplémentaires améliorant l'activité de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux, des esters d'acide nicotinique, des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, des rétinoïdes, des agents antibactériens, des agents antagonistes du calcium, des hormones, des agents antiandrogènes, des capteurs de radicaux OH.

11. Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre de composés supplémentaires améliorant l'activité sur la repousse et/ou le freinage de la chute des cheveux, des composés choisis parmi le diazoxyde, la spiroxasone, des phospholipides, des acides linolénique et linoléique, l'acide salicylique et ses dérivés, des acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques, leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants, l'antraline ou le trihydroxy-1,8,9 anthracène, les caroténoïdes, les acides eicosatétraynoïques-5,8,11,14 eicosatrienoïques-5,8,11, leurs esters et amides.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 11, caractérisée par le fait que le milieu

physiologiquement acceptable est constitué par de l'eau, un mélange d'eau et d'un ou plusieurs solvant(s) organique(s) ou par un mélange de solvants organiques, les solvants organiques étant pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait que les solvants sont choisis parmi les 5 alcools inférieurs en C₁-C₄, les alkylène glycols, les alkyléthers de mono- et de dialkylène glycol.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 13, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est épaissi au moyen d'agents épaississants et/ou gélifiants et contient des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVB, des agents anti-oxydants.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 14, caractérisée par le fait qu'elle contient 10 également des agents tensio-actifs choisis parmi les agents tensio-actifs non ioniques et amphotères.

16. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 15, pour son application comme médicamenteusement destiné à être utilisé dans le traitement thérapeutique de la chute des cheveux.

17. Procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on 15 applique la composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 4 à 15.

18. Utilisation de la composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 4 à 15, pour la préparation d'un médicament destiné à être utilisé dans le traitement thérapeutique de la chute des cheveux.

20

25

30

35

40

45

50

55



EP 90 40 1983

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | | |
|--|---|--|--------------------------------------|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | Revendication concernée | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5) |
| A | WO-A-8 600 616 (BAZZANO) * Page 1; page 19, schème V; revendications * --- | 1,4-18 | C 07 D 239/48 A 61 K 7/06 |
| A | DE-A-3 717 480 (SHELL AGRAR) * Page 1; pages 8-13 * --- | 1 | |
| P,A | EP-A-0 356 271 (L'OREAL) * En entier * ----- | 1,4-18 | |
| DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) | | | |
| C 07 D 239/00 A 61 K 7/00 | | | |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications | | | |
| Lieu de la recherche | Date d'achèvement de la recherche | Examinateur | |
| LA HAYE | 17-09-1990 | FRANCOIS J.C.L. | |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES | | I : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant | |
| X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire | | | |